

ヒト胃癌の腹膜播種モデルをもちいた新治療法の開発

著者	米村 豊
著者別表示	Yonemura Yutaka
雑誌名	平成12(2000)年度 科学研究費補助金 萌芽的研究 研究課題概要
巻	1999 2000
ページ	2p.
発行年	2016-04-21
URL	http://doi.org/10.24517/00066520



ヒト胃癌の腹膜播種モデルをもちいた新治療法の開発

Research Project

All ▼

Project/Area Number

11877210

Research Category

Grant-in-Aid for Exploratory Research

Allocation Type

Single-year Grants

Research Field

Digestive surgery

Research Institution

Kanazawa University

Principal Investigator

米村 豊 金沢大学, 医学部・附属病院, 講師 (20167042)

Co-Investigator(Kenkyū-buntansha)

遠藤 良夫 金沢大学, がん研究所, 助手 (30211783)

伏田 幸夫 金沢大学, 医学部・附属病院, 助手 (10301194)

Project Period (FY)

1999 - 2000

Project Status

Completed (Fiscal Year 2000)

Budget Amount *help

¥2,300,000 (Direct Cost: ¥2,300,000)

Fiscal Year 2000: ¥700,000 (Direct Cost: ¥700,000)

Fiscal Year 1999: ¥1,600,000 (Direct Cost: ¥1,600,000)

Keywords

腹膜播種 / VEGF-C / MMP-7 / インテグリン / p53 / 腹腔内化学療法 / デオキシチジン誘導体 / 胃癌 / アンチセンスDNA / 化学療法

Research Abstract

我々が樹立した高度腹膜転移胃癌株MKN-45-Pを用いて腹膜播種の分子機構の解明、新治療法の開発を行った。平成11-12年度の研究で腹膜播種は原発巣漿膜から離脱した腹腔内遊離癌細胞が3種類の転移経路を経て形成されることを明らかにした。すなわち、遊離癌細胞の転移経路として乳班や横隔膜にあるリンパ管基始(小孔、stomata)から中皮下リンパ腔に進入する経リンパ行性転移、腹膜に直接接着する経腹膜転移及び卵巣転移の3経路である。経リンパ行性転移では脈管外通路としての生理的な腹腔内液の流れにのり癌細胞がリンパ腔に達するので早期に転移が完成する。リンパ腔内に進入したあとは経腹膜転移と同じ過程で播種が形成される。さらに経腹膜転移は以下に述べる多段階的な経過を経て形成される。1)腹膜中皮に接着,2)サイトカインによるクロストークで中皮、内皮が収縮,基底膜が露出,3)基底膜に癌細胞が強く接着,4)中皮下間質へ浸潤,5)癌の増殖と血管、間質の誘導で播種が完成する。この過程がとどろりなく進行するにはおのおのの過程の成立に必要な分子が多段階的に発現されなければならない。特に重要な分子として、接着因子(E-cadherin,Integrin)、運動因子(AMF/AMFR,HGF/MET,MTS1)、マトリックス分解酵素(MMP7,MT1-MMP,urokinase,とその受容体)、血管・リンパ管増殖因子(VEGF,VEGF-C)などが同定された。このようにして完成された腹膜播種は複数の転移関連遺伝子が同時に発現している。したがって単一の分子を標的とした治療では腹膜播種を抑えることはできない。そこで複数の転移関連遺伝子,(c-met,integrin,VEGFなど)の転写因子であるc-etsの発現をアンチセンスDNAで制御するとヌードマウス腹膜播種がコントロールできた。また、新規制癌剤工チニルシチジン、CNDAC(デオキシチジン誘導体)の腹腔内投与により腹膜播種モデル動物の生存率が有意に改善された。以上より将来複数の遺伝子を同時に制御する遺伝子治療が必要と考えられた。複数の腹膜播種関連遺伝子の転写因子であるc-etsを制御する方法は有望な戦略の一つになると推測された。またデオキシチジン誘導体の腹腔内投与は近い将来臨床応用できるであろう。

Report (2 results)

2000 Annual Research Report

1999 Annual Research Report

Research Products (17 results)

All Other

All Publications (17 results)

- [Publications] Ninomiya I,Yonemura Y, et al.: "Alteration of beta-catenin expression in esophageal squamous-cell carcinoma."Int J Cancer.. 85. 757-761 (2000) ▼
- [Publications] Kimura K,Yonemura Y, et al.: "Clinical significance of S100A and E-cadherin-related adhesion molecules in non-small cell lung cancer."Oncol.. 16. 1125-1131 (2000) ▼
- [Publications] Yonemura,Y, et al.: "Postoperative results of left upper abdominal evisceration for advanced gastric cancer."Hepato-Gastroenterol.. 47. 571-574 (2000) ▼
- [Publications] Maeda M,Yonemura Y, et al.: "Antimetastatic and antitumor effects of 2,4-diamino-6-(pyridine-4-yl)-1,3,5-triazine (4PyDAT) on the high lung metastatic colon 26 tumor in mice."Anticancer Drug Des. 15(3). 217-223 (2000) ▼
- [Publications] Sugarbaker PH,Yonemura Y.: "Clinical pathway for the management of resectable gastric cancer with peritoneal seeding : Best palliation with a ray of hope of cure."Oncology.. 58. 96-107 (2000) ▼
- [Publications] Shido A,Yonemura Y, et al.: "Does hyperthermia induce peritoneal damage in continuous hyperthermic peritoneal perfusion."World J Surg.. 24. 505-511 (2000) ▼
- [Publications] Yonemura Y, et al.: "Role of MMP-7 in the formation of peritoneal dissemination in gastric cancer."Gastric Cancer. 3. 63-70 (2000) ▼
- [Publications] Yonemura Y, et al.: "Inverse expression of S100A4 and E-cadherin is associated with metastatic potential in gastric cancer."Clin.Cancer Res.. 42. 4234-4242 (2000) ▼
- [Publications] 米村豊,遠藤良夫: "腹膜播種の分子機構"日本消化器病学会誌. 97. 680-690 (2000) ▼
- [Publications] 米村豊 ほか: "胃ガンのマイクロメタスタシス"消化器外科. 30. 23-30 (2000) ▼

[Publications] 米村豊 ほか: "リンパ管内皮増殖因子と癌のリンパ節転移"インパ学. 23. 33-37 (2000) ▼

[Publications] Yonemura Y et al.: "Membrane-type-1 matrix metalloproteinase enhances lymph node metastasis of gastric cancer. "Clin & Exper Meta. (In press). (2001) ▼

[Publications] 米村豊: "アブライドセラピューチックス"テクノミック. 52-1-25,55-1-23 (2001) ▼

[Publications] Yonemura,Y., Endo,Y., Fujita,H., Fushida,S et al.: "Role of vascular endothelial growth factor C expression in the development of lymph node metastasis in gastric cancer."Clinical Cancer Research. 1823-1829 (1999) ▼

[Publications] Yonemura,Y., Fujita,H., Fushida,S et al.: "A new surgical approach (peritonectomy) for the treatment of peritoneal dissemination."Hepatogastro Enterology. 46. 601-609 (1999) ▼

[Publications] Fujimura,T, Yonemura,Y. et al.: "Chemohyperthermic peritoneal perfusion for peritoneal dissemination in various intra abdominal malignancies."Int Surg. 84. 60-66 (1999) ▼

[Publications] Yonemura Y.: "Multimodality Therapy for Gastric Cancer,"Nakashima,T., Yonemura,Y. Ed.,. 270 (1999) ▼

URL:

Published: 1999-03-31 Modified: 2016-04-21